

論文内容の要旨

論文提出者氏名 尾崎 悦子

論文題目

Association of BAP with urinary albumin excretion in postmenopausal, but not premenopausal, non-CKD Japanese women

論文内容の要旨

日常臨床では、0.15g/g・Cr以上の蛋白尿、あるいは糸球体濾過量の低下(glomerular filtration rate: GFR <60mL/分/1.73m²)が3か月以上持続する場合、慢性腎臓病(chronic kidney disease: CKD)と診断される。CKDでは血中リン濃度が上昇するが、体内リン濃度の上昇はさらなる腎機能低下を惹起し、さらには心血管疾患の独立した危険因子となることから、生体にはリン蓄積を防ぐための生理的防御作用が存在する。そのうちのひとつとして線維芽細胞増殖因子(fibroblast growth factors: FGF)-23がある。FGF-23の働きにより血中リン濃度の恒常性は維持されるが、一方で、近年、FGF-23の過剰産生やそれに伴う尿中リン排泄の増加も腎機能低下を増強させることが報告されている。

一方、閉経後骨粗鬆症では、骨吸収の亢進により骨からのリン放出が促進される。骨粗鬆症は強力な心血管疾患の危険因子であることが認知されているが、その主要因としてリン代謝異常が考えられており、血中リン濃度の上昇により血管平滑筋細胞が骨芽細胞様細胞に形質変化することが多くの基礎研究で確認されている。

以上の背景を踏まえ、本研究ではリン代謝および骨代謝が腎機能に及ぼす影響を明らかにすることを目的とし、non-CKD女性を対象に、早期腎障害指標である尿中アルブミン-クレアチニン比(urine albumin-to-creatinine ratio: UACR)と血中リン濃度、血中FGF-23濃度、および骨代謝マーカーである骨型アルカリフォスファターゼ(bone specific alkaline phosphatase: BAP)を測定し、その関連性につき横断的に検討した。

対象は日本多施設共同コホート研究京都フィールドに参加した女性1,184名のうちeGFRが60mL/分/1.73 m²以上かつ蛋白尿検査が陰性であったnon-CKD女性1,094名で、閉経前群(390名、43.2±4.9歳)、閉経後群(704名、59.7±7.0歳)の2群に分けて解析した。eGFRは閉経後群(78.5±11.4 mL/分/1.73 m²)で閉経前群(87.4±13.4 mL/分/1.73 m²)より有意に低く、血中リン濃度(閉経前/後 3.7±0.5/3.8±0.4mg/dL)、血中FGF-23濃度(閉経前/後 23.1±6.0/25.9±7.3pg/mL)、血中BAP濃度(閉経前/後 9.2±3.0/13.6±4.7U/L)、UACR中央値(閉経前/後 5.05/6.30mg/g・Cr)はいずれも閉経後群で有意に高値を示した。血中FGF-23濃度はeGFRとの間に閉経前群では有意な関係を認めなかったが、閉経後群で有意な負の相関(ρ =−0.136、p=0.0003)を示し、また血中リン濃度との間に閉経前群では有意な関係を認めなかったが、閉経後群で有意な正の相関(ρ =0.102、p=0.007)を示し、とくに閉経後において血中リン濃度の上昇に鋭敏に反応し腎障害が顕性化する前よりその産生が亢進

することが示唆された。Log UACRを従属変数に、eGFR、血中リン濃度、血中FGF-23濃度、血中BAP濃度に加え、年齢、BMI(body mass index)、収縮期血圧、蛋白摂取量、血中アルブミン濃度、血中カルシウム濃度、HbA1C、LDLコレステロール、HDLコレステロール、中性脂肪、降圧剤使用の有無、血糖降下剤使用の有無、脂質異常症治療薬の有無を独立変数とした重回帰分析にて、閉経前群では蛋白摂取量が負の関連(β =−0.108、p=0.035)を示したのに加え、eGFR(β =0.105、p=0.048)と血中FGF-23濃度(β =0.105、p=0.042)が正の関連を示し、閉経後群では年齢(β =0.121、p=0.004)、収縮期血圧(β =0.145、p<0.001)、降圧剤の使用(β =0.169、p<0.001)が正の、血清アルブミン濃度(β =−0.101、p=0.015)が負の関連を示したのに加え、eGFR(β =0.143、p<0.001)と血中BAP濃度(β =0.088、p=0.019)が正の関連を示した。UACR、血中FGF-23濃度、血中BAP濃度を中央値で2群に分割したうえで同様の調整因子を加え、UACRを従属変数としたロジスティック回帰分析でも、閉経前群では血中FGF-23濃度高値であることが(オッズ比:1.679、95%信頼区間: 1.078-2.613)、閉経後群では血中BAP濃度高値であることが(オッズ比:1.492、95%信頼区間: 1.001-2.224)、UACR高値に対する有意な関連因子として選択された。

以上の結果より、閉経前女性では食餌性の血中リン濃度上昇を阻止するための血中FGF-23濃度の上昇によって、閉経後女性では骨代謝亢進に伴う血中リン濃度上昇によって、CKDが顕性化する前から早期腎障害が進展することが示唆された。血中FGF-23濃度、および尿中リン排泄が増加することで、直接的に腎障害が惹起されたものと推察される。

本研究は、non-CKD期におけるリン代謝、および骨代謝と早期腎障害の関連性を明らかにし、今後のCKDと骨ミネラル代謝異常(CKD-MBD(mineral- and bone disorder))の解明に貢献できるものと考えられる。